

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representation of
The original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

A 61 K 31/17

A 61 K 31/235	A 61 K 31/275
A 61 K 31/34	A 61 K 31/54
A 61 K 31/53	A 61 K 31/40
A 61 K 31/435	A 61 K 31/41
C 07 D 227/10	C 07 D 283/00

(2)

DE 29 28 485 A1

(11)
 (20)
 (22)
 (24)

Offenlegungsschrift**29 28 485**

Aktenzeichen:

P 29 28 485.3

Anmeldetag:

14. 7. 79

Offenlegungstag:

29. 1. 81

(26)

Unionspriorität:

(27) (28) (29)

(30)

Bezeichnung:

Verwendung von Hernstoffderivaten als Arzneimittel bei der Behandlung von Fettstoffwechselstörungen

(31)

Anmelder:

Bayer AG, 5090 Leverkusen

(32)

Erfinder:

Kabbe, Hans-Joachim, Dipl.-Chem. Dr., 5090 Leverkusen;
 Klauke, Erich, Dipl.-Chem. Dr., 5068 Odenthal; Krause, Hans Peter, Dr.;
 Mardin, Mithat, Dipl.-Chem. Dr.; Sitt, Rüdiger, Dr.; 5600 Wuppertal

an: 4SC

2. Hd. Dr. LEBAN

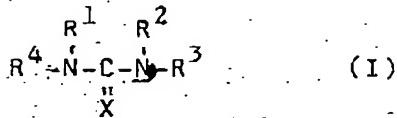
Fax: 700 763 - 29

von: Karin Bandehlo

M. KRELLER-SCHOBER

anbei die weitere gewünschte DE-Schutz. Vl. für den gestrigen Brief, den wir gestern erhalten haben.

R. Kreller-Schober

Patentansprüche1. Verwendung von Harnstoffderivaten der allgemeinen
Formel I

in welcher

- 5 R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl, für Aryl oder Aralkyl stehen, wobei die genannten Alkyl- und Arylreste ihrerseits gegebenenfalls substituiert sind durch Halogen oder Alkoxy,
- 10 R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und jeweils für einen Aryl- oder Heteroarylrest stehen, wobei diese Reste gegebenenfalls durch 1, 2, 3 oder 4 gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Nitro, Cyano, Halogen, Azido, Hydroxy, Amino, Carboxy, Aminocarbonyl, Aminosulfonyl, 15 wobei die Aminogruppen jeweils durch Alkyl oder Aryl 1- oder 2-fach substituiert sein können, Alkoxycarbonyl, Acyloxy, Acylamino, SO_2 -Alkyl, Acyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylmercapto, Alkyl, Alkoxy oder Alkylmercapto, 20 wobei die genannten Alkyl-, Alkoxy- und Alkylmercapto-reste ihrerseits gegebenenfalls durch 1 oder mehrere Fluoratome substituiert sind und wobei die genannten Phenyl-, Phenylmercapto- und Phenoxy-substituenten ihrerseits wiederum substituiert sein können durch Halogen, Alkyl, Alkoxy oder Alkylmercapto, wobei die Alkyl-, Alkoxy- und Alkylmercaptoreste gegebenenfalls 1 oder mehrfach durch Fluor substituiert sind, oder wobei zwei benachbarte Substituenten am Arylrest gemeinsam mit den beiden Kohlenstoffatomen, an denen sie stehen, für einen 25 gegebenenfalls durch Fluor substituierten Dioxan oder Dioxolring stehen.
- 30

Le A 19 667

030065/0364

ORIGINAL INSPECTED

- 48 - 2-

2928485

x für Sauerstoff, Schwefel oder eine Cyanamidgruppe steht,

bei der Behandlung von Erkrankungen des Fettstoffwechsels.

2. Verwendung gemäß Anspruch 1 von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Benzyl stehen, wobei die genannten Alkyl- und Phenylreste ihrerseits gegebenenfalls substituiert sind durch Fluor oder Chlor,

R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und jeweils für einen Phenyl- oder Naphthylrest stehen, wobei diese Reste, insbesondere der Phenylrest, gegebenenfalls substituiert ist durch 1, 2, 3 oder 4 gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Nitro, Cyano, Halogen, insbesondere Fluor oder Chlor, Azido, Hydroxy, Amino, Carboxy, Aminocarbonyl, Aminosulfonyl, wobei die Aminogruppen jeweils durch Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Phenyl substituiert sein können, Phenyl, Phenoxy, Alkoxy-carbonyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, Acyloxy mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, Acylamido mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, Acyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, SO₂⁻, Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, oder durch Alkyl, Alkoxy oder Alkylmercapto jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, wobei diese Alkyl-, Alkoxy- und Alkylmercapto-Reste ihrerseits gegebenenfalls durch Fluor ein- oder mehrfach substituiert sind und

x für Sauerstoff, Schwefel oder die Cyanamidgruppe steht.

= ?
Cyanid

Le A 19 667

030065/0364

3. Verwendung gemäß Anspruch 1 von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher

R¹ und R² jeweils für Wasserstoff stehen,
R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und jeweils
5 für Phenyl stehen, das durch Halogen, insbesondere
Fluor oder Chlor, Trifluormethyl, Trifluormethoxy,
Trifluormethylmercapto, Cyano, Carboxy, Alkyl, Alkoxy,
Acyl, Alkoxycarbonyl oder Dialkylaminosulfonyl, mit jeweils
10 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in den Alkyl-, Alkoxy- und
Acylresten, ein-, zwei-, drei- oder vierfach substituiert
ist.

4. Verwendung gemäß Anspruch 1 von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher

R¹ und R² für Wasserstoff stehen,
15 X für Sauerstoff steht und
R³ und R⁴ jeweils für Phenyl stehen, welches durch 1, 2
oder 3 gleiche oder verschiedene Substituenten aus
der Gruppe Chlor, Fluor, Cyano, Trifluormethyl,
Trifluormethoxy, Trifluormethylmercapto, Dialkylaminosul-
20 phonyl, Alkoxycarbonyl oder Alkyl, mit jeweils 1 bis 4
Kohlenstoffatomen in den Alkyl- und Alkoxyresten, substi-
tuiert ist.

5. Lipidabsorptionshemmende Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1.

25 6. Verfahren zur Herstellung von lipidabsorptionshemmenden Arzneimitteln, dadurch gekennzeichnet, daß man mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 mit üblichen Hilfs- und Trägerstoffen in eine geeignete Applikationsform überführt.

Le A 19 667

030065/0364

2928485

- 4 -

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

5090 Leverkusen, Bayerwerk

Zentralbereich

Patente, Marken und Lizenzen

KS/MO ~C

II (Pha)

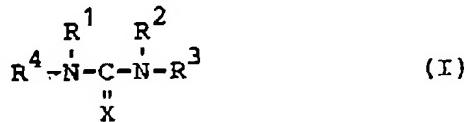
13. Juli 1979

Verwendung von Harnstoffderivaten als Arzneimittel bei
der Behandlung von Fettstoffwechselstörungen

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von bekannten und neuen Harnstoffderivaten zur Beeinflussung des Fettstoffwechsels sowie Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen.

- 5 Einige der erfindungsgemäß verwendbaren Harnstoffderivate sind bereits bekannt (vergl. DT-OS 1 443 560; US-Pat. 3 335 142; US-Pat. 3 856 952; US-Pat. 3 903 130). Für diese bekannten Harnstoffderivate sind ebenfalls einige biologische Wirkungen beschrieben. Sie können z.B. als 10 Herbizide, Bakterizide, Fungizide und Futterzusatzstoffe Verwendung finden. Ihre Wirkung auf den Fettstoffwechsel, insbesondere ihre lipidabsorptionshemmende Wirkung ist bisher noch nicht bekannt geworden.

- 15 Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Harnstoffderivaten der allgemeinen Formel I



Le A 19 667

030065/0364

in welcher

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl, für Aryl oder Aralkyl stehen, wobei die genannten Alkyl- und Arylreste ihrerseits gegebenenfalls substituiert sind durch Halogen oder Alkoxy,

R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und jeweils für einen Aryl- oder Heteroarylrest stehen, wobei diese Reste gegebenenfalls durch 1, 2, 3, oder 4 gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Nitro, Cyano, Halogen, Azido, Hydroxy, Amino, Carboxy, Aminocarbonyl, Aminosulfonyl, wobei die Aminogruppen jeweils durch Alkyl oder Aryl 1- oder 2-fach substituiert sein können, Alkoxycarbonyl, Acyloxy, Acylamino, SO-Alkyl, SO₂-Alkyl, Acyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylmercapto, Alkyl, Alkoxy oder Alkylmercapto, wobei die genannten Alkyl-, Alkoxy- und Alkyl-mercaptoreste ihrerseits gegebenenfalls durch 1 oder mehrere Fluoratome substituiert sind und wobei die genannten Phenyl-, Phenylmercapto- und Phenoxy-substituenten ihrerseits wiederum substituiert sein können durch Halogen, Alkyl, Alkoxy oder Alkylmercapto, wobei die Alkyl-, Alkoxy- und Alkylmercaptoreste gegebenenfalls 1 oder mehrfach durch Fluor substituiert sind, oder wobei zwei benachbarte Substituenten am Arylrest gemeinsam mit den beiden Kohlenstoff- atomen, an denen sie stehen, für einen gegebenenfalls durch Fluor substituierten Dioxan oder Dioxolring stehen.

Le A 19. 667

030065/0364

x für Sauerstoff, Schwefel oder eine Cyanamidgruppe steht,

bei der Behandlung von Erkrankungen des Fettstoffwechsels sowie bei der Herstellung von Fettstoffwechselbeeinflussenden Arzneimitteln, sowie einige neue Verbindungen aus dieser Stoffgruppe.

Überraschenderweise zeigen die Harnstoffderivate der allgemeinen Formel I eine starke Lipidabsorptionshemmende Wirkung. Bei Kenntnis des Standes der Technik konnte 10 nicht erwartet werden, daß Verbindungen dieser Stoffklasse als Lipidabsorptionshemmende Wirkstoffe verwendet werden können. Ihre bereits bekannte Verwendung als Futterzusatzstoffe in der Tierhaltung und ihre bakterizide Wirkung ließen erwarten, daß nach ihrer Applikation der 15 Körper Nahrungsmittel verstärkt aufnimmt, was zu der in der Tierhaltung erwünschten Gewichtszunahme führt. Die Lipidabsorptionshemmende Wirkung und die hieraus resultierende Möglichkeit, die Harnstoffderivate als Zusatzstoffe bei Nahrungsmitteln zu verwenden, bzw. durch 20 Applikation entsprechender Arzneimittelformulierungen die Lipidabsorption aus Nahrungsmitteln zu hemmen, stellt die Überwindung eines aus dem Stand der Technik resultierenden Vorurteils dar.

Die Verwendung von Harnstoffderivaten bei der Behandlung 25 von Hyperlipämien ermöglicht die Behandlung auch solcher Patienten, die gegenüber bereits bekannten Lipidabsorptionshemmern Unverträglichkeit oder Gewöhnung zeigen. Die erstmalige Verwendung der Harnstoffderivate als Wirkstoffe bei der Behandlung von Hyper-

Le A 19 667

030065/0364

-7-
2928485

lipämien stellt somit eine Bereicherung der Pharmazie dar.

Die Harnstoffderivate der allgemeinen Formel I werden in an sich bekannter Weise hergestellt, indem man

a) ein Amin der allgemeinen Formel II



5 in welcher R^1 und R^4 die oben angegebene Bedeutung haben,
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III



10 in welcher R^3 und X die oben angegebene Bedeutung haben und
in einem inerten organischen Lösungsmittel bei Tempera-
turen zwischen 20°C und 120°C umsetzt.

[Variante a) ergibt symmetrische und unsymmetrische
Harnstoffderivate, in denen R^2 immer Wasserstoff
bedeutet].

15 b) oder ein Amin der allgemeinen Formel II



in welcher R^1 und R^4 die oben angegebene Bedeutung haben,

Le A 19 667

030065/0364

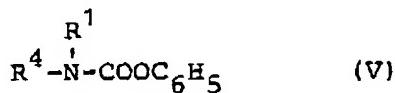
- 8 -

2928485

mit Chlorameisensäurephenylester der
Formel IV



bei Temperaturen zwischen 0° und 25°C umsetzt und
den dabei entstehenden Phenylcarbamidsäureester
5 der allgemeinen Formel V



direkt oder nach Isolierung mit einem Amin der all-
gemeinen Formel VI



in welcher
R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben, in
10 einem inerten organischen Lösungsmittel bei Tem-
peraturen zwischen 20°C und 200°C umsetzt [Variante b)
liefert Harnstoffderivate, in denen X Sauerstoff
bedeutet],

oder
15 c) einen Thioester der allgemeinen Formel VII



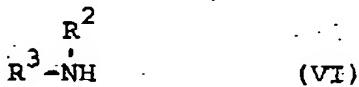
Le A 19 667

030065/0364

- 9 -

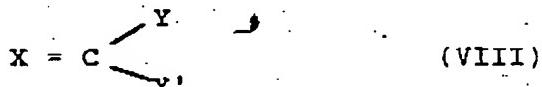
2928485

in welcher
R¹ und R⁴ die oben angegebene Bedeutung haben,
X für Schwefel oder Cyanamid steht,
mit einem Amin der allgemeinen Formel VI



5 in welcher
R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,
gegebenenfalls in Gegenwart von inerten organischen
Lösungsmitteln bei Temperaturen zwischen 20 und 180°C
so lange umgesetzt, bis die Alkylmercaptan-Entwicklung
10 beendet ist,
oder

d) eine Verbindung der allgemeinen Formel VIII



15 in welcher
X die oben angegebene Bedeutung hat und
Y und Y' gleich oder verschieden sind und für einen
nukleophil austauschbaren Rest wie Chlor, Alkylmercapto
oder Phenoxy stehen,

mit 2 Mol eines Amins der allgemeinen Formel (II)



Le A 19 667

030065/0364

-X-

in welcher
R¹ und R⁴ die oben angegebene Bedeutung haben,
gegebenenfalls in Gegenwart von inerten organischen
Lösungsmitteln umsetzt;

- 5 Variante d) ergibt immer symmetrische Harnstoffderivate,
in denen jeweils R¹ mit R² und R³ mit R⁴ identisch sind.]

Bei den vorstehenden Verfahrensvarianten a), b), c) und
d) können die Amine der allgemeinen Formel (II) bzw.
der allgemeinen Formel (VI) jeweils alternativ eingesetzt
werden, wenn die Bedeutung von R¹ und R⁴, bzw. von R²
und R³ in dem jeweiligen Reaktionspartner vorgegeben ist.

Die Erfindung betrifft insbesondere die Verwendung von
Harnstoffderivaten der allgemeinen Formel (I),

- 15 in welcher
R¹ und R² gleich oder verschieden sind und jeweils für
Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit
1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Benzyl stehen,
wobei die genannten Alkyl- und Phenylreste ihrerseits
gegebenenfalls substituiert sind durch Fluor oder Chlor,

- 20 R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und jeweils für
einen Phenyl- oder Naphthylrest stehen, wobei diese Reste,
insbesondere der Phenylrest, gegebenenfalls substituiert
ist durch 1, 2, 3 oder 4 gleiche oder verschiedene Sub-
stituenten aus der Gruppe Nitro, Cyano, Halogen, ins-
besondere Fluor oder Chlor, Azido, Hydroxy, Amino, Carboxy,

Le A 19 667

030065/0364

- 8 -

- Aminocarbonyl, Aminosulfonyl, wobei die Aminogruppen jeweils durch Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Phenyl substituiert sein können, Phenyl, Phenoxy, Alkoxy-carbonyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, Acyloxy mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, Acylamido mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, Acyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, SO_2^- Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, oder durch Alkyl, Alkoxy oder Alkylmercapto mit jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, wobei diese Alkyl-, Alkoxy- und Alkylmercapto-Reste 15 ihrerseits gegebenenfalls durch Fluor ein- oder mehrfach substituiert sind und

X für Sauerstoff, Schwefel oder die Cyanamidgruppe steht.

- Vorzugsweise enthalten die vorgenannten Alkyl-, Alkoxy-, 15 Alkylmercapto- und Acylreste 1 bis 4 Kohlenstoffatome.

Von besonderem Interesse ist die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

- in welcher
R¹ und R² jeweils für Wasserstoff stehen,
20 R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und jeweils für Phenyl stehen, das durch Halogen, insbesondere Fluor oder Chlor, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylmercapto, Cyano, Carboxy, Alkyl, Alkoxy, Acyl, Alkoxy-carbonyl oder Dialkylaminosulfonyl, mit jeweils 25 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in den Alkyl-, Alkoxy- und Acylresten, ein-, zwei-, drei- oder vierfach substituiert ist.

Le A 19 667

030065/0364

Die Herstellung der neuen Verbindungen aus der durch die allgemeine Formel (I) definierten Stoffklasse erfolgt ebenfalls nach an sich bekannten Methoden gemäß den oben genannten Verfahrensvarianten
5 a) bis c), wobei die als Ausgangsstoffe verwendeten Isocyanatderivate, Amine und Phenylcarbamidsäure-ester der allgemeinen Formel (III), (IV), (VI) und (VII) bekannt sind oder nach bekannten Methoden hergestellt werden können (vergl. R. Wagner et al,
10 Synthetic Organic Chemistry, Wiley, New York, (1953), S. 640, 645, 653).

Die Harnstoffderivate gemäß Formel (I) zeigen eine vorteilhafte Hemmung der Lipidabsorption bei Mensch und Tier. Bei der Aufnahme fetthaltiger Nahrung führen sie zu einer geringeren alimentären Hyperlipämie, bei gleichzeitiger Hemmung der Cholesterinabsorption, so daß sie insbesondere zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen, wie z. B. Hyperlipoproteinämien, Atherosklerose oder Adipositas verwendet werden können.

20 Der Nachweis der vorteilhaften Wirkung lässt sich durch folgende Versuchsanordnung an Ratten zeigen:

Zur Erzeugung einer alimentären Hyperlipämie erhält eine Gruppe von Ratten 2,5 ml/kg Olivenöl per os verabreicht (Kontrollgruppe). Eine entsprechende Gruppe von anderen

Le A 19 667

030065/0364

Ratten erhält gleichzeitig mit der Olivenölapplikation die Wirksubstanz als Suspension in Traganthschleim mit der Schlussonde verabreicht. Eine weitere Kontrollgruppe von Ratten erhält nur Traganthschleim appliziert.

- 5 2 Stunden nach der Applikation von Olivenöl werden die Konzentrationen der Serumtriglyceride in allen drei Rattengruppen bestimmt (Methode: J. Ziegenhorst, Klin. Chem. 21, (1975) 1627). Zwei Stunden nach der Fettapplikation zeigen die nur mit Olivenöl behandelten
- 10 Ratten (Gruppe 1) gegenüber den Ratten ohne Fettapplikation (Gruppe 3) einen deutlichen Anstieg der Serumtriglyceride. Mit diesem Anstieg, der gleich 100 % gesetzt wird, werden die verminderten Serumtriglycerid-Anstiege der mit Wirksubstanz und Olivenöl behandelten
- 15 Tiere (Gruppe 2) verglichen. Es wurde gefunden, daß bereits geringe Dosierungen der Harnstoffderivate gemäß Formel (I) eine signifikante Senkung der Serumtriglyceride verursachen. Neben der starken lipidabsorptionshemmenden Wirkung zeigen die Verbindungen auch eine ausgesprochen gute Verträglichkeit.
- 20

Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nichttoxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen eine oder mehrere Verbindungen der obigen Formel enthalten oder die aus einer oder mehreren Verbindungen der obigen Formel bestehen sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

Zur vorliegenden Erfindung gehören auch pharmazeutische Zubereitungen in Dosierungseinheiten. Dies bedeutet, daß

Le A 19 667

030065/0364

die Zubereitungen in Form einzelner Teile, z.B. Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suppositorien und Ampullen, vorliegen, deren Wirkstoffgehalt einem Bruchteil oder einem Vielfachen einer Einzeldosis entsprechen. Die

- 5 Dosierungseinheiten können z.B. 1, 2, 3 oder 4 Einzeldosen oder 1/2, 1/3 oder 1/4 einer Einzeldosis enthalten. Eine Einzeldosis enthält vorzugsweise die Menge Wirkstoff, die bei einer Applikation verabreicht wird und die gewöhnlich einer ganzen, einer halben oder einem Drittel oder einem
10 Viertel einer Tagesdosis entspricht.

Unter nichttoxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen sind feste, halbfeste oder flüssige Verdünnungsmittel, Füllstoffe und Formulierungshilfsmittel jeder Art zu verstehen.

- 15 Als bevorzugte pharmazeutische Zubereitungen seien Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulate, Lösungen, Suspensionen und Emulsionen und Pasten genannt.

Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können den oder die Wirkstoffe neben den üblichen Trägerstoffen 20 enthalten, wie (a) Füll- und Streckmittel, z.B. Stärken, Milchzucker, Rohrzucker, Glukose, Mannit und Kieselsäure, (b) Bindemittel, z.B. Carboxymethylcellulose, Alginate, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, (c) Feuchthaltemittel, z.B. Glycerin, (d) Sprengmittel, z.B. Agar-Agar,
25 Calciumcarbonat und Natriumbicarbonat, (e) Lösungsverzögerer, z.B. Paraffin und (f) Resorptionsbeschleuniger, z.B. quarternäre Ammoniumverbindungen, (g) Netzmittel, z.B. Cetylalkohol, Glycerinmonostearat, (h) Adsorptionsmittel, z.B. Kaolin und Bentonit und (i) Gleitmittel,

Le A 19 667

030065/0364

z.B. Talkum-, Calcium- und Magnesiumstearat und feste Polyäthylenglykole oder Gemische der unter (a) - (i) aufgeführten Stoffe.

- Die Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können mit den üblichen, gegebenenfalls Opakisierungsmittel enthaltenden Überzügen und Hüllen versehen sein und auch so zusammengesetzt sein, daß sie den oder die Wirkstoffe nur oder bevorzugt in einem bestimmten Teil des Intestinaltraktes, gegebenenfalls verzögert abgeben, wobei als Einbettungsmassen z.B. Polymersubstanzen und Wachse verwendet werden können.

Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls mit einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

- Lösungen und Emulsionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe, wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, z.B. Wasser, Aethylalkohol, Isopropylalkohol, Aethylcarbonat, Aethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylen-glykol, Dimethylformamid, Oele, insbesondere Baumwollsaatöl, Erdnußöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Ricinusöl und Sesamöl, Glycerin, Glycerinformal, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyäthylenglykole und Fettsäureester des Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe enthalten.
- Zur parenteralen Applikation können die Lösungen und Emulsionen auch in steriler und blutisotonischer Form vorliegen.

Le A 19 667

030065/0364

Suspensionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe, wie flüssige Verdünnungsmittel, z.B. Wasser, Aethylalkohol, Propylenglykol, Suspendiermittel, z.B. äthoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyäthylensorbit- und -sorbitanester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiummethanhydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Traganth oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Die genannten Formulierungsformen können auch Färbemittel, Konservierungsstoffe sowie geruchs- und geschmacksverbessernde Zusätze, z.B. Pfefferminzöl und Eukalyptusöl, und Süßmittel, z.B. Saccharin, enthalten.

Die therapeutisch wirksamen Verbindungen sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gewichtsprozent der Gesamtmasse, vorhanden sein.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer Verbindungen der obigen Formel auch andere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach bekannten Methoden, z.B. durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen.

Zur vorliegenden Erfindung gehört auch die Verwendung der Verbindungen der obigen Formel sowie die Verwendung von pharmazeutischen Zubereitungen, die eine oder mehrere Verbindungen der oben angegebenen Formel enthalten, in der

F

Le A 19 667

030065/0364

Human- und Veterinärmedizin zur Verhütung, Besserung
und/oder Heilung von Erkrankungen des Fettstoffwechsels.

Die Wirkstoffe oder die pharmazeutischen Zubereitungen
können oral oder parenteral, vorzugsweise oral, appli-
ziert werden.

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch
in der Veterinär-Medizin als vorteilhaft erwiesen, den
oder die Wirkstoffe in Mengen von etwa 1,0 bis etwa 500,
vorzugsweise 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden,

verteilt auf 1 bis 6 Verabreichungen, und zwar vor
und/oder während und/oder nach der Mahlzeit zu applizieren.

Eine Einzelgabe enthält den oder die Wirkstoffe vorzugs-
weise in Mengen von etwa 1 bis etwa 100 mg/kg Körper-
gewicht. Es kann jedoch erforderlich sein, von den ge-
nannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängig-
keit von der Art und dem Körpergewicht des zu behandelnden
Objekts, der Art und der Schwere der Erkrankung, der
Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimittels
sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem

die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen
ausreichend sein, mit weniger als der o.g. Menge Wirk-
stoff auszukommen, während in anderen Fällen die oben
angeführte Wirkstoffmenge überschritten werden muß. Die
Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung
und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch jeden Fach-
mann aufgrund seines Fachwissens leicht erfolgen.

Die folgenden Formulierungsbeispiele erläutern die Her-
stellung von erfindungsgemäß zu verwendenden Arzneimittel-
zubereitungen:

Le A 19 667

030065/0364

Beispiele für Tablettenherstellung

1. 100 mg der Verbindung des Beispiels 1 werden mit 69 mg Milchzucker und 30 mg Maisstärke gemischt, anschließend mit einem Kleister aus 15 mg Maisstärke angeknetet und durch ein Sieb mit 3 - 5 mm Maschenweite gedrückt. Anschließend wird in einem Trockner bei 60 - 80°C getrocknet.

5 Das erhaltene Granulat wird durch ein Sieb mit 0,8 mm Maschenweite geschlagen, weitere 15 mg Maisstärke, 10 mg Kalkum und 1 mg Magnesiumstearat werden zugemischt und mit Hilfe einer üblichen Tablettenpresse zu runden Tabletten mit 9 mm Durchmesser und einem Gesamtgewicht von 240 mg verpreßt.

10 2. 200 mg der Verbindung des Beispiels 29 werden mit 97 mg sekundärem Calciumphosphat vermischt und mit einer wässrigen Gelantinelösung, die 2 mg Gelantine enthält angeknetet. Anschließend wird durch ein Sieb mit 3 - 5 mm Maschenweite gedrückt und bei 60 - 80°C getrocknet. Das trockene Granulat wird gesiebt (0,8 mm), anschließend 20 mg Weizenstärke und 1 mg Magnesiumstearat zugemischt und auf bekannte Weise tablettert. Man erhält runde Tabletten vom Durchmesser 8 mm und einem Gesamtgewicht von 320 mg.

Le A 19 667

030065/0364

Besonders geeignet sind Harnstoffderivate der allgemeinen Formel (I),

in der

R¹ und R² für Wasserstoff stehen,

5 X für Sauerstoff steht und

R³ und R⁴ jeweils für Phenyl stehen, welches durch 1, 2 oder 3 gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Chlor, Fluor, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylmercapto, Dialkylaminosulphonyl, Alkoxy carbonyl oder Alkyl, mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in den Alkyl- und Alkoxyresten substituiert ist.

10

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellung der erfundungsgemäß verwendbaren Wirkstoffe:

15 Bemerkung: In den nachfolgenden Beispielen besitzen die folgenden Abkürzungen folgende Bedeutung:

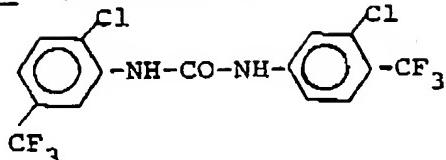
THF = Tetrahydrofuran

DMSO = Dimethylsulfoxid

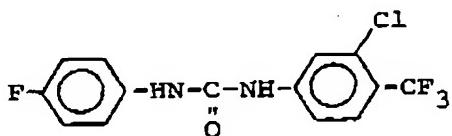
Tol. = Toluol

Le A 19 667

030065/0364

Beispiel 1 (Variante a)

- 0,05 Mol 2-Chlor-5-trifluormethylanilin werden in 30 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit einer Lösung von 0,05 Mol 3-Chlor-4-trifluormethylphenylisocyanat in 30 ml Tetrahydrofuran verrührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 50°C erwärmt, wobei der N-2-Chlor-5-trifluormethylphenyl-N'-3-chlor-4-trifluormethylphenyl-harnstoff ausfällt.
Schmelzpunkt 210-212°C; Ausbeute: 82 % der Theorie.

Beispiel 2 (Variante b)

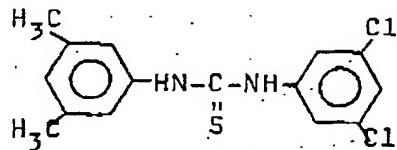
- 10 Eine Lösung von 0,5 Mol p-Fluoranilin in 300 ml Dichlorbenzol und 70 ml (0,5 Mol) Triäthylamin wird mit 0,5 Mol Chlorameissensäurephenylester unter Kühlung (0-10°C) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend 24 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen. Man saugt vom entstandenen Triethylamin-hydrochlorid ab und versetzt das Filtrat mit 0,5 Mol 3-Chlor-4-trifluormethylanilin. Die Reaktionslösung wird 6 Stunden auf 180°C erhitzt, das Lösungsmittel unter Vakuum abgezogen und der Rückstand in 250 ml Ether aufgekocht und erneut abgesaugt.
15 20 Man erhält N-4-Fluorphenyl-N'-3-chlor-4-trifluormethylphenylharnstoff vom Schmelzpunkt 212 bis 214°C.
Ausbeute: 67 % der Theorie.

Le A 19 667

030065/0364

6

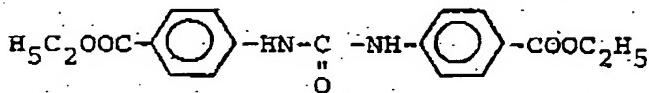
Beispiel 3 (Variante c)



Eine Lösung von 0,2 Mol 3,5-Dichloranilin in 150 ml Tetrahydrofuran wird mit 30 ml Triäthylamin versetzt. Man tropft 0,25 Mol Schwefelkohlenstoff zu, erhitzt 5 Stunden auf 50 - 60°C, kühlt auf 20°C ab und versetzt anschließend mit 0,25 Mol Methyljodid. Nach 2-stündigem Rühren bei 20 - 25°C werden 200 ml Xylool zugesetzt und die organische Phase mit Wasser ausgeschüttelt, anschließend eingeeengt und mit 0,2 Mol 3,5-Dimethylanilin versetzt. Dann wird das Reaktionsgemisch bis zum Nachlassen der Methylmercaptanentwicklung auf 80 - 140°C erhitzt. Man erhält N-3,5-dichlorphenyl-N'-3,5-dimethylphenyl-thioharnstoff, der nach dem Abkühlen abgesaugt wird.

Schmelzpunkt: 265 - 267°C; Ausbeute: 49 % der Theorie.

15 Beispiel 4 (Variante d)



Ein Gemisch von 0,2 Mol p-Aminobenzoesäureethylester, 150 ml 3,5-Dichlorbenzol und 0,1 Mol Diphenylcarbonat wird 6 Stunden auf 180°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wird abgekühlt und nach 24 Stunden abgesaugt.
20 Man erhält Bis-4-ethoxycarbonylphenyl-harnstoff.
Schmelzpunkt: 223-225°C; Ausbeute 62 % der Theorie.

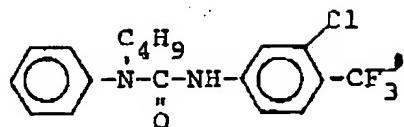
Le A 19 667

030065/0364

- 22 -

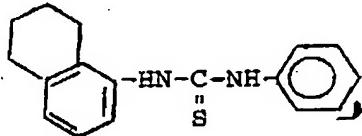
2928485

Beispiel 5 (Variante a)



- 0,05 Mol N-Butylanilin werden in 200 ml Methylchlorid mit 0,05 Mol 4-Trifluormethyl-3-chlorphenylisocyanat bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach 12 Stunden wird der aus-
5 gefallene Niederschlag isoliert und aus Methanol um-
kristallisiert. Man erhält N-4-Trifluormethyl-3-chlor-
phenyl-N-butyl-N'-phenylharnstoff.
Schmelzpunkt: 95°C; Ausbeute: 75 % der Theorie.

Beispiel 6 (Variante a)



- 10 0,1 Mol 5-Aminotetralin werden in 30 ml Toluol gelöst und mit 0,1 Mol Phenylsenföl versetzt, wobei die Temperatur auf 35°C ansteigt und sich ein Niederschlag bildet. Man lässt 24 Stunden stehen und saugt den N-5-Tetralyl-N'-phenyl-thioharnstoff ab.
15 Schmelzpunkt: 145-147°C; Ausbeute: 83 % der Theorie.

Die folgenden Tabellenbeispiele werden, wenn nicht ausdrücklich anders angegeben, gemäß Variante a) analog Beispiel 1 hergestellt:

Le A 19 667

030065/0364

Tabelle 1

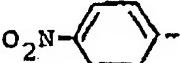
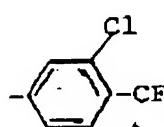
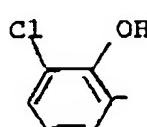
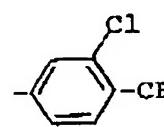
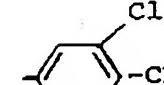
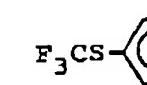
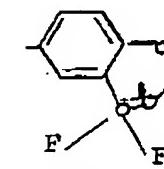
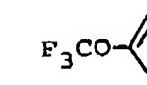
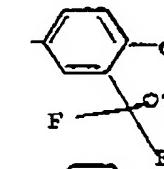
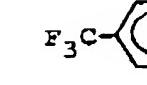
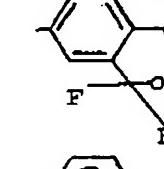
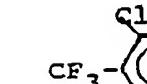
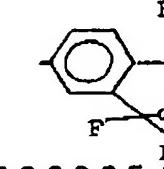
Bei- spiel Nr.	R^4	R^3	F_p (°C)	Lösungs- mittel	Aus- beute (% der Theorie)
	$\text{NH}-\overset{\underset{\text{O}}{\parallel}}{\text{C}}-\text{NH}-R^4$	(I a)			
7)			202-203	Tol	72
8)			125-128	THF	91
9)			243-244	THF	64
10)			263-264	Tol	92
11)			208-210	Tol	58
12)			164	DMSO	51

Le A 19 667

030065/0364

- 24 -

2928485

Bei- spiel Nr.	R ⁴	R ³	Fp (°C)	Lösungs- mittel	Aus- beute (% der Theorie)
13)	O ₂ N- 	- 	221	THF	87
14)		- 	135-136	THF	70
15)		- 	208-210	Tol	79
16)		- 	236-238	THF	74
17)			205-207	Tol	91
18)			173-175	Tol	93
19)			200-202	Tol	95
20)			249-251	Tol	90
<u>Le A 19 667</u>		030065/0364			

- 25 -

2928485

Bei- spiel Nr.	R ⁴	R ³	Fp (°C)	Lösungs- mittel	Aus- beute (% der Theorie)
21)	<chem>FC(=O)c1ccccc1</chem>	<chem>c1ccccc1OC(F)(F)F</chem>	215-217	Tol	78
22)	<chem>FC(=O)c1ccccc1</chem>	<chem>c1ccccc1Cl-C(F)(F)F</chem>	189-191	Tol	87
23)	<chem>OC(F)(F)c1ccccc1</chem>	<chem>c1ccccc1SC(F)(F)F</chem>	239-241	Tol	96
24)	<chem>Sc1ccccc1</chem>	<chem>c1ccccc1SC(F)(F)F</chem>	267-269	Tol	72
25)	<chem>Sc1ccccc1</chem>	<chem>c1ccccc1-C(F)(F)F</chem>	149-151	Tol	68
26)	<chem>Sc1ccccc1</chem>	<chem>c1ccccc1Cl-C(F)(F)F</chem>	129-131	Tol	96
27)	<chem>Sc1ccccc1</chem>	<chem>c1ccccc1Cl-C(F)(F)F</chem>	245-247	Tol	98
28)	<chem>Sc1ccccc1</chem>	<chem>c1ccccc1-C(F)(F)F</chem>	137-139	Tol	89

Le A 19 667

030065/0364

- 26 -

2928485

Bei- spiel Nr.	R ⁴	R ³	Fp (°C)	Lösungs- mittel	Aus- beute (% der Theorie)
29)			230-234	THF	89
30)			167-169	THF	81
31)			243-245	THF	64
32)			235-237	Tol	75
33)			224-226	DMSO	61
34)			222-225	THF	84
35)			215-217	Tol	60

Le A 19 667

030065/0364

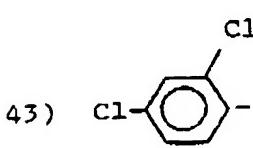
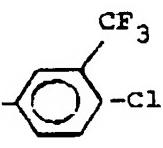
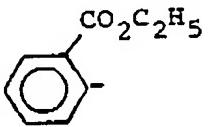
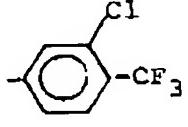
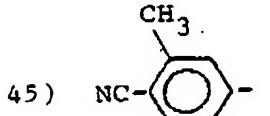
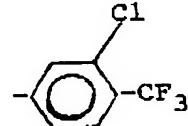
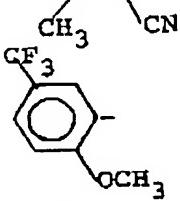
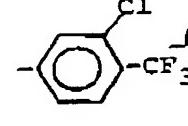
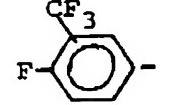
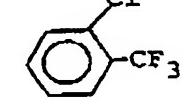
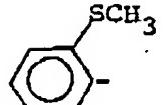
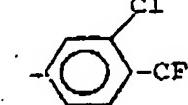
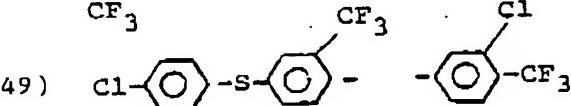
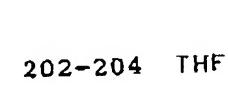
Bei- spiel Nr.	R ⁴	R ³	Fp (°C)	Lösungs- mittel	Aus- beute (% der Theorie)
36)			212-214	Tol	86
37)			212-214	Tol	76
38)			245-248	DMSO	71
39)			197-199	THF	82
40)			184-186	Tol	69
41)			255-257	THF	70
42)			273-275	THF	81

Le A 19 667

030065 / 0364

2928485

- 25 - 28-

Bei- spiel Nr.	R ⁴	R ³	Fp (°C)	Lösungs- mittel	Aus- beute (% der Theorie)
43)			238-240	Tol	96
44)			188-190	Tol	88
45)			190-200	THF	48
46)			215-217	THF	62
47)			218-220	THF	93
48)			187-189	THF	78
49)			202-204	THF	42

Le A 19 667

030065/0364

- 26 - 29-

2928485

Bei- spiel Nr.	R ⁴	R ³	Fp (°C)	Lösungs- mittel	Aus- beute (% der Theorie)
50)			143-146	Tol	86
51)			210-212	THF	54
52)			140-143	THF	68
53)			194-196	THF	74
54)			198-200	THF	82
55)			217-219	Tol	88
56)			220-221	THF	62

Le A 19 667

030065/0364

- 30 -

2928485

Bei- spiel Nr.	R ⁴	R ³	Fp (°C)	Lösungs- mittel	Aus- beute (% der Theorie)
57)	C ₂ H ₅ OC(=O)-	-Cl-C(F ₃) ₂ -	234-237	Tol	84
58)	CH ₃ -C(CH ₃) ₂ -	-Cl-C(F ₃) ₂ -	234	Tol	92
59)	N(SO ₂)-C ₆ H ₄ -	-Cl-C(F ₃) ₂ -	223	DMSO	59
60)	CH ₃ COOC-C ₆ H ₄ -	-Cl-C(F ₃) ₂ -	220	THF	85
61)	CH ₃ -C(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄ -	-Cl-C(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄ -	298	Xylol	71
62)	CH(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄ -	CH(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄ -	230	Dichlor- benzol	49
63)	OCH ₃ -C ₆ H ₄ -SO ₂ C ₂ H ₅	-Cl-C(F ₃) ₂ -	254	DMSO	78

Le A 19 667

030065 / 0364

Bei- spiel Nr.	R ⁴	R ³	Fp (°C)	Lösungs- mittel	Aus- beute (% der Theorie)
64)			258	DMSO	80
65)			231	THF	72
66)			246	THF	89
67)					
68)			259	Dichlor- benzol	54
69)			224	THF	88
70)			197	THF	84

Le A 19 667

030065/0364

2928485

- 32 -

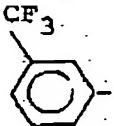
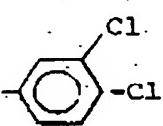
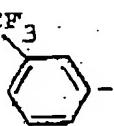
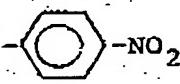
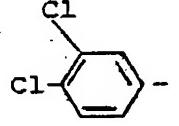
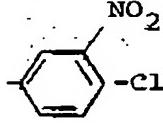
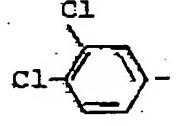
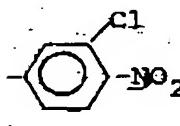
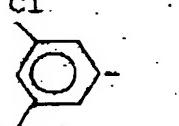
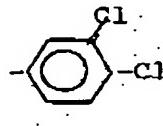
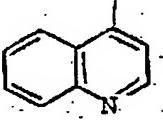
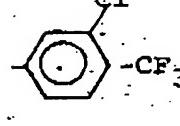
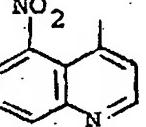
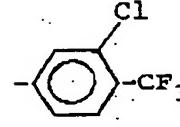
Bei- spiel Nr.	R ⁴	R ³	Fp (°C)	Lösungs- mittel	Aus- beute (% der Theorie)
71)			216	Tol	66
72)			185	Tol	74
73)			191-194	THF	92
74)			193-196	THF	80
75)			226-228	THF	76
76)			222-224	THF	79
77)			178	Tol	86

Le A 19 667

030065 / 0364

2928485

- 33 -

Bei- spiel Nr.	R ⁴	R ³	Fp (°C)	Lösungs- mittel	Aus- beute (% der Theorie)
78)			193	Tol	79
79)				THF	92
80)			253	THF	95
81)			276	THF	89
82)			249	Tol	95
83)			119-121	THF	88
84)			298-300	DMSO	76

Le A 19 667

030065/0364

- 34 -

2928485

Bei- spiel Nr.	R ⁴	R ³	Fp (°C)	Lösungs- mittel	Aus- beute (% der Theorie)
85)			244-247	THF	63
86)			208-310	THF	86
87)			230-231	THF	77
88)			258-260	THF	81
89)			222-224	THF	68
90)			168-171	THF	75
91)			179	DMSO	65

Le A 19 667

030065/0364

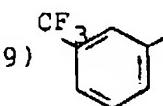
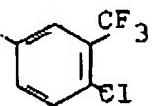
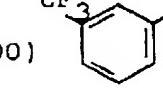
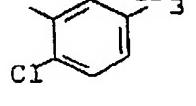
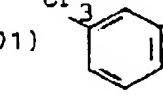
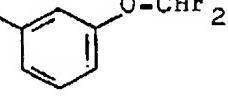
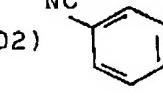
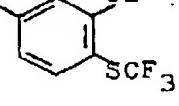
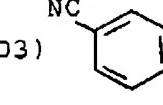
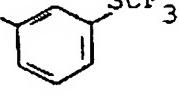
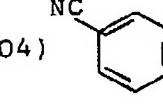
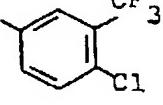
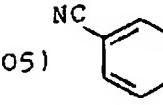
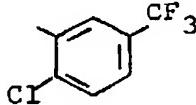
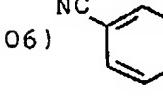
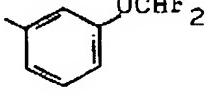
Bei- spiel Nr.	R ⁴	R ³	Fp (°C)	Lösungs- mittel	Aus- beute (% der Theorie)
92)			270	DMSO	49
93)			270	THF	91
94)			193-195	THF	84
95)			194-195	THF	89
96)			123-125	THF	83
97)			152-153	THF	88
98)			168-170	THF	81

Le A 19 667

030065/0364

- 36 -

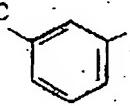
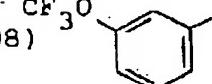
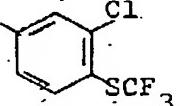
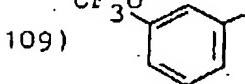
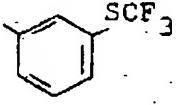
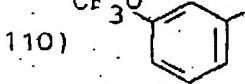
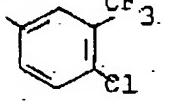
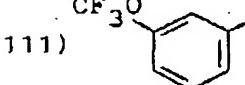
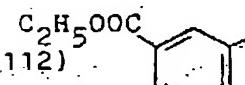
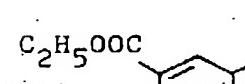
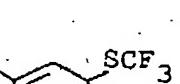
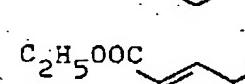
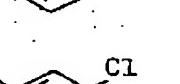
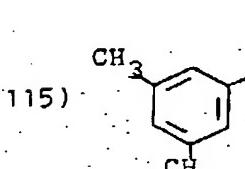
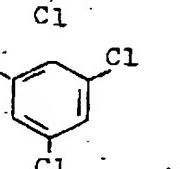
2928485

Bei- spiel Nr.	R ⁴	R ³	Fp (°C)	Lösungs- mittel	Ausbeute (% der Theorie)
99)			173-175	THF	69
100)			161-164	THF	72
101)			146-147	THF	90
102)			225-227	THF	93
103)			212-214	THF	79
104)			200-202	THF	81
105)			213-215	THF	84
106)			116-118	THF	90

Le A 19 667

030065 / 0364

- 37 - 2928485

Bei- spiel Nr.	R ⁴	R ³	Fp (°C)	Lösungs- mittel	Ausbeute (% der Theorie)
107)	NC		159-161	THF	92
108)			129-131	THF	91
109)			124-126	THF	72
110)			128-131	THF	89
111)			168-170	THF	82
112)			135-137	THF	88
113)			120-121	THF	83
114)			213-215	THF	72
115)			265-267	THF	89

Le A 19 667

030065/0364

- 35 - 38- 2928485

Bei- spiel Nr.	R ⁴	R ³	Fp (°C)	Lösungs- mittel	Aus- beute (% der Theorie)
116)			220-222	THF	87
117)			180-182	THF	78
118)			296-298	THF	75
119)			105-109	THF	64
120)			108-110	THF	91
121)			106-108	THF	79

Le A 19 667

030065/0364

Tabelle 2

Bei- spiel. Nr.	R^1	R^4	R^3	Fp	Lösungs- mittel	Aus- beute (% der Theorie)
122)				117	Tol	81
123)				121	Tol	85
124)				95	Tol	68
125)				187	Tol	92
126)				97	Tol	79
127)				101	Tol	86

Le A 19 667

030065 / 0364

2928485

~~- 37 - 40 -~~

Bei- spiel Nr.	R ¹	R ⁴	R ³	Fp	Lösungs- mittel	Aus- beute (% der Theorie)
----------------------	----------------	----------------	----------------	----	--------------------	-------------------------------------

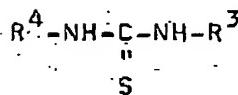
128)				225	THF	87
129)				153	THF	70

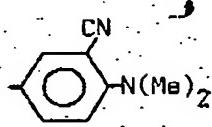
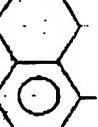
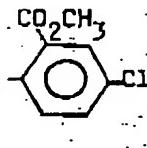
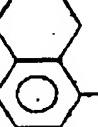
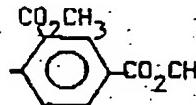
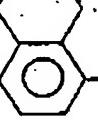
Le A 19 667

030065/0364

2928485

- 28 - 41 -

Tabelle 3

<u>Bei- spiel Nr.</u>	<u>R⁴</u>	<u>R³</u>	<u>Fp(°C)</u>	<u>Lösungs- mittel</u>	<u>Ausbeute (% der Theorie)</u>
130)			138-139°C	THF	82
131)			152-154°C	THF	71
132)			171-175°C	THF	79
133)			167-170°C	THF	84

Le A 19 667

030065/0364